

⑫ 特許公報 (B2)

平2-38591

⑮ Int. Cl.⁸
C 07 D 293/10
A 61 K 31/395
C 07 D 421/04
517/04

識別記号
A B E
A B C

庁内整理番号
7431-4C
7475-4C
6742-4C
7822-4C

⑳ 公告 平成2年(1990)8月31日

発明の数 6 (全14頁)

㉑ 発明の名称 ベンズイソセレナゾロン化合物

㉒ 特 願 昭56-112076

㉓ 公 開 昭57-67568

㉔ 出 願 昭56(1981)7月16日

㉕ 昭57(1982)4月24日

優先権主張 ㉖ 1980年7月17日 ㉗ 西ドイツ (DE) ㉘ P3027075.8

㉙ 発 明 者 アンドレ・ヴェルター 西ドイツ国 (デー-5000) ケルン71ブツヘンヴェーク9番

㉚ 発 明 者 レオン・クリスチアエ ベルギー国 (ペ-4150) ナンドリン・エール・クロワ
ン ドレ5番

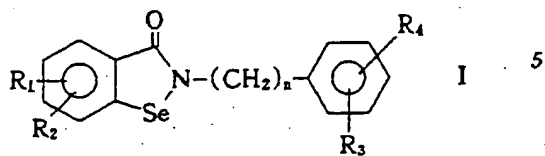
㉛ 発 明 者 フェルジナンド・ヴィ 西ドイツ国 (デー-5000) ケルン71アカツイーエンヴェー
ルツ-ハイツ ク61番

㉜ 出 願 人 アー・ナッターマン・ 西ドイツ国 (デー-5000) ケルン30ナッターマンアレー1
ウント・ツイー・ゲゼ 番
ルシャフト・ミット・
ベシユレンクテル・ハ
フツング

㉝ 復代理人 弁理士 佐藤 辰男 外1名
審査官 塚 中 直 子

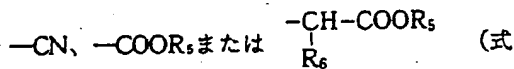
㉞ 特許請求の範囲

1 一般式 I



(式中R₁およびR₂は同じであるかまたは異なつていてもよく、各々は水素、フ素、塩素、臭素、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロを表わすかまたはR₁とR₂が一緒になつてメチレンジオキシ基-O-CH₂-O-を表わし、R₃およびR₄は同じであるかまたは異なつていてもよく、各々は水素、フ素、塩素、臭素、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、ジ- (C₁₋₄-アルキル) -アミノを表わすか

またはR₃とR₄が一緒になつてメチレンジオキシ基-O-CH₂-O-を表わすかまたはR₃はR₄が



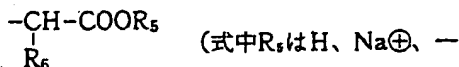
中R₅は水素、アルカリ金属イオンまたはC₁₋₄-アルキルでありそしてR₆は水素、メチルまたはエチルである) である場合には水素を表わし、そしてnは0であるかまたは1~4の整数である。ただしnが0であり、R₁、R₂およびR₃が水素でありそしてR₄が水素またはo-メチルであるかあるいはnが1でありそしてR₁、R₂、R₃およびR₄が水素である場合を除く) を有するベンズイソセレナゾロン化合物。

2 式 I においてnが0でありそしてR₁およびR₂またはR₁およびR₃のいずれかが水素を表わして他の置換基がフ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、メトキシ、メチル、トリフルオロメチルおよび/

3

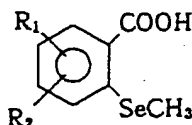
またはニトロである前記特許請求の範囲第1項に記載のベンズイソセリナゾロン化合物。

3 式Iにおいてnが0であるかまたは1~4の整数であり、R₁、R₂およびR₃が水素を表わしそしてR₄が-CN、-COOR₅または



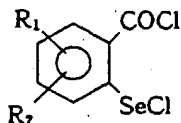
CH₃または-C₂H₅でありそしてR₆はH、-CH₃または-C₂H₅である)である前記特許請求の範囲第1項に記載のベンズイソセリナゾロン化合物。

4 一般式III



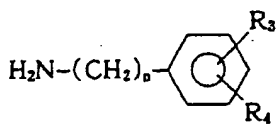
III

(式中R₁およびR₂は後記式Iの場合と同じ意味を有する)を有する2-メチルセロ安息香酸を無機酸クロライドとの反応に付して生成する一般式IV



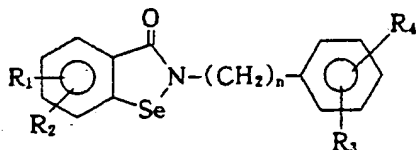
IV

(式中R₁およびR₂は後記式Iの場合と同じ意味を有する)を有するベンゾイルクロライドを閉環条件下において一般式V



V

(式中R₃、R₄およびnは後記式Iの場合と同じ意味を有する)を有するアミンと反応させることを特徴とする一般式(I)



I

(式中R₁およびR₂は同じであるかまたは異なつ

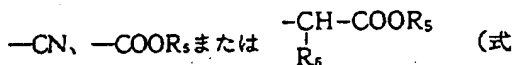
4

ていてもよく、各々は水素、弗素、塩素、臭素、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロを表わすかまたはR₁とR₂が一緒になつてメチレンジオキシ基-

5 O-CH₂-O-を表わし、R₃およびR₄は同じであるかまたは異なつていてもよく、各々は水素、

弗素、塩素、臭素、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、ジ- (C₁₋₄-アルキル) -アミノを表わすか

10 またはR₃とR₄が一緒になつてメチレンジオキシ基-O-CH₂-O-を表わすかまたはR₃はR₄が

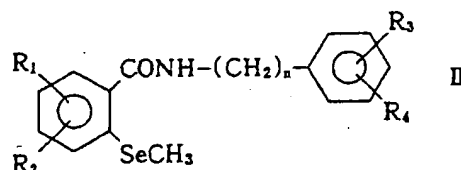


-CN、-COOR₅または

15 中R₅は水素、アルカリ金属イオンまたはC₁₋₄-アルキルでありそしてR₆は水素、メチルまたはエチルである)である場合には水素を表わし、そしてnは0であるかまたは1~4の整数である。

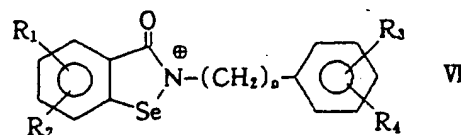
20 ただしnが0であり、R₁、R₂およびR₃が水素でありそしてR₄が水素またはo-メチルであるかあるいはnが1でありそしてR₁、R₂、R₃およびR₄が水素である場合を除く)を有するベンズイソセリナゾロン化合物の製法。

5 一般式II



30

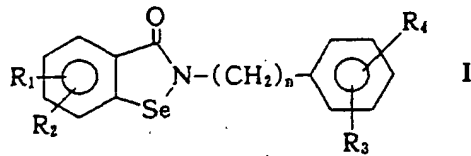
(式中R₁、R₂、R₃、R₄およびnは後記式Iの場合と同一の意味を有する)を有する2-メチルセロベンズアミドを無機酸クロライドの存在下で閉環に付して一般式VI



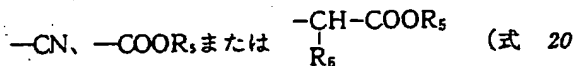
40

(式中R₁、R₂、R₃、R₄およびnは後記式Iの場合と同じ意味を有する)を有する3-クロロ-1, 2-ベンズイソセリナゾニウム化合物を生成し、その後式VIの化合物を加水分解に付することを特徴とする一般式I

5

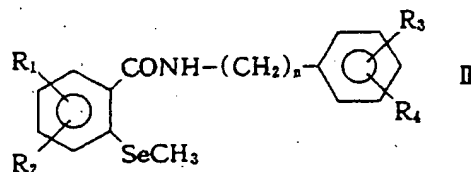


(式中R₁およびR₂は同じであるかまたは異なつていてもよく、各々は水素、弗素、塩素、臭素、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロを表わすかまたはR₁とR₂が一緒になつてメチレンジオキシ基-O-CH₂-O-を表わし、R₃およびR₄は同じであるかまたは異なつていてもよく、各々は水素、弗素、塩素、臭素、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、ジ- (C₁₋₄-アルキル) -アミノを表わすかまたはR₃とR₄が一緒になつてメチレンジオキシ基-O-CH₂-O-を表わすかまたはR₃はR₄が



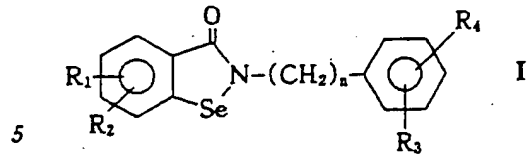
中R₅は水素、アルカリ金属イオンまたはC₁₋₄-アルキルでありそしてR₆は水素、メチルまたはエチルである)である場合には水素を表わし、そしてnは0であるかまたは1~4の整数である。ただしnが0であり、R₁、R₂およびR₃が水素でありそしてR₄が水素またはo-メチルであるかあるいはnが1でありそしてR₁、R₂、R₃およびR₄が水素である場合を除く)を有するベンズイソセリナゾロン化合物の製法。

6 一般式II

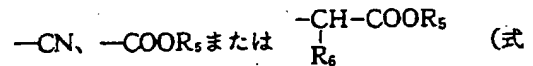


(式中R₁、R₂、R₃、R₄およびnは後記式Iの場合と同一の意味を有する)を有する2-メチルセリノベンズアミドを臭素との反応に付し、ついで加熱し、生成物を反応混合物から分離することを特徴とする一般式I

6

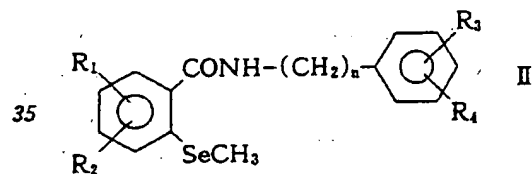


(式中R₁およびR₂は同じであるかまたは異なつていてもよく、各々は水素、弗素、塩素、臭素、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロを表わすかまたはR₁とR₂が一緒になつてメチレンジオキシ基-O-CH₂-O-を表わし、R₃およびR₄は同じであるかまたは異なつていてもよく、各々は水素、弗素、塩素、臭素、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、ジ- (C₁₋₄-アルキル) -アミノを表わすかまたはR₃とR₄が一緒になつてメチレンジオキシ基-O-CH₂-O-を表わすかまたはR₃はR₄が



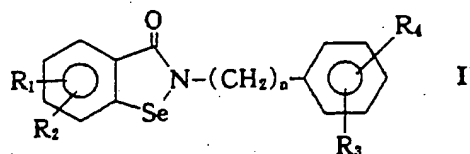
中R₅は水素、アルカリ金属イオンまたはC₁₋₄-アルキルでありそしてR₆は水素、メチルまたはエチルである)である場合には水素を表わし、そしてnは0であるかまたは1~4の整数である。ただしnが0であり、R₁、R₂およびR₃が水素でありそしてR₄が水素またはo-メチルであるかあるいはnが1でありそしてR₁、R₂、R₃およびR₄が水素である場合を除く)を有するベンズイソセリナゾロン化合物の製法。

7 一般式II

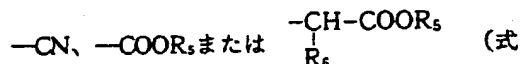


(式中R₁、R₂、R₃、R₄およびnは後記式Iの場合と同一の意味を有する)を有する2-メチルセリノベンズアミドを臭素との反応に付し、ついで有機酸または塩基の存在下で加熱し、生成物を反応混合物から分離することを特徴とする一般式I

7

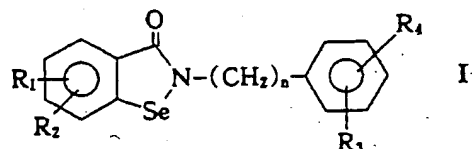


(式中R₁およびR₂は同じであるかまたは異なつていてもよく、各々は水素、弗素、塩素、臭素、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロを表わすかまたはR₁とR₂が一緒になつてメチレンジオキシ基-O-CH₂-O-を表わし、R₃およびR₄は同じであるかまたは異なつていてもよく、各々は水素、弗素、塩素、臭素、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、ジ- (C₁₋₄-アルキル) -アミノを表わすかまたはR₃とR₄が一緒になつてメチレンジオキシ基-O-CH₂-O-を表わすかまたはR₃はR₄が



中R₅は水素、アルカリ金属イオンまたはC₁₋₄-アルキルでありそしてR₆は水素、メチルまたはエチルである)である場合には水素を表わし、そしてnは0であるかまたは1~4の整数である。ただしnが0であり、R₁、R₂およびR₃が水素でありそしてR₄が水素またはo-メチルであるかあるいはnが1でありそしてR₁、R₂、R₃およびR₄が水素である場合を除く)を有するベンズイソセナゾロン化合物の製法。

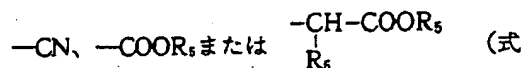
8. 一般式 I



(式中R₁およびR₂は同じであるかまたは異なつていてもよく、各々は水素、弗素、塩素、臭素、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロを表わすかまたはR₁とR₂が一緒になつてメチレンジオキシ基-O-CH₂-O-を表わし、R₃およびR₄は同じであるかまたは異なつていてもよく、各々は水素、

8

弗素、塩素、臭素、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、ジ- (C₁₋₄-アルキル) -アミノを表わすかまたはR₃とR₄が一緒になつてメチレンジオキシ基-O-CH₂-O-を表わすかまたはR₃はR₄が



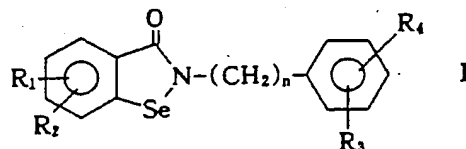
中R₅は水素、アルカリ金属イオンまたはC₁₋₄-アルキルでありそしてR₆は水素、メチルまたはエチルである)である場合には水素を表わし、そしてnは0であるかまたは1~4の整数である。ただしnが0であり、R₁、R₂およびR₃が水素でありそしてR₄が水素またはo-メチルであるかあるいはnが1でありそしてR₁、R₂、R₃およびR₄が水素である場合を除く)を有するベンズイソセナゾロン化合物を通常の薬学的希釈剤または担体と共に含有する抗炎症または抗リウマチ剤。

発明の詳細な説明

本発明は新規なベンズイソセナゾロン類、これらの製法、ならびに抗炎症剤および抗リウマチ剤に関する。

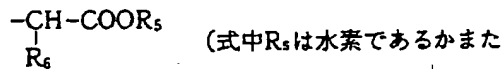
本発明によるベンズイソセナゾロン類は一般

25. 式 I



(式中R₁およびR₂は互いに同じであるかまたは異なつていてもよく、各々は水素、弗素、塩素、臭素、たとえばメチルまたはエチルのようなC₁₋₄-アルキル、たとえばメトキシのようなC₁₋₄-アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチルまたはニトロを表わすかまたは一緒になつた2個の隣接置換基すなわちR₁とR₂が一緒になつてメチレンジオキシ基-O-CH₂-O-を表わし、R₃およびR₄は互いに同じであるかまたは異なつていてもよく、各々は水素、弗素、塩素、臭素、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、ジ- (C₁₋₄-アルキル) アミノを表わすかまたはR₃とR₄が一緒にな

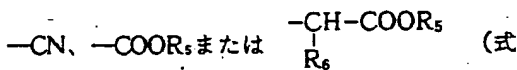
つてメチレンジオキシ基—O—CH₂—O—を表わすかまたはR₅はR₄が—CN、—COOR₅または



はたとえばカリウムイオンまたは特にナトリウムイオンのようなアルカリ金属イオンあるいはC₁~4-アルキルでありそしてR₆は水素、メチルまたはエチルである)である場合には水素でありそしてnは0または1~4の整数を表わす)に相当するが、既知化合物の2-フェニル-1, 2-ベンズイソセリナゾール-3(2H)-オン、2-オトリル-1, 2-ベンズイソセリナゾロン-3(2H)-オンおよび2-ベンジル-1, 2-ベンズイソセリナゾロン-3(2H)-オンすなわち前記一般式Iにおいてnが0であり、R₁、R₂およびR₃が水素でありそしてR₄が水素またはオメチルであるかまたはnが1でありそしてR₁、R₂、R₃およびR₄が水素である化合物は上記の定義から除外される。

一般式Iのベンズイソセリナゾロン類の中でより好ましい化合物はnが0でありそしてR₁およびR₂またはR₁およびR₃のいずれかが水素を表わし、他の置換基(R₃およびR₄またはそれぞれに、R₂およびR₁)が弗素、塩素、臭素、ヒドロキシ、メトキシ、メチル、トリフルオロメチルおよび/またはニトロを表わす化合物である。

別の好ましい一般式Iのベンズイソセリナゾロン類の群は式中nが0または1~4の整数であり、R₁、R₂およびR₃が水素を表わしそしてR₄が

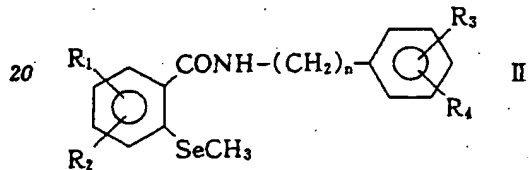


中R₅はH、Na⁺、—CH₃または—C₂H₅でありそしてR₆はH、—CH₃または—C₂H₅である)を表わす化合物である。

本発明による化合物中のイソセリナゾロン環の窒素原子の好ましい置換基はたとえばnが0の場合には4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-メチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-ニトロフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、3-プロモ-4-ヒドロキシフェニル、3, 4-メチレンジオキシフェニル、

2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、2-フルオロフェニルおよび3-メトキシフェニル、nが0でない場合には2-(4-フルオロフェニル)-エチル、4-フェニルブチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルエチルおよび4-(4-クロロフェニル)-ブチル、nが0でありそしてR₂が水素である場合には4-ヒドロキシカルボニルフェニル、4-エトキシカルボニルフェニル、4-ヒドロキシカルボニルメチルフェニル、4-エトキシカルボニルメチルフェニル、4-[1-(ヒドロキシカルボニル)-エチル]-フェニル、4-[1(エトキシカルボニル)-エチル]-フェニルおよび4-シアノフェニルである。

15 本発明はさらに式Iのベンズイソセリナゾロン類製造のための新規中間体生成物にも関する。かかる中間体生成物は一般式II



(式中R₁~R₄およびnは式Iの場合と同じ意味を有する)に相当する。

25 本発明の式Iのベンズイソセリナゾロン類は多くの疾病の治療に使用されうる。たとえばそれらは感染症の予防的処置または治療において、悪性腫瘍の治療処置のために、免疫系の刺激のためにまたはW.Krauss氏およびP.Oehme氏による「Das Deutsche Gesundheitswesen」第34巻(37)巻第1713~1718頁(1979年)および第34巻(37)巻第1769~1773頁(1979年)に定義されているようなセレン欠乏症の治療に有用である。

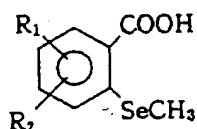
35 しかしながら、式Iのベンズイソセリナゾロン類は特にそれらの抗動脈硬化性および抗炎症性に特徴を有す。すなわち、それらはたとえば関節症または慢性多発関節炎のようなリウマチ性疾患の治療に特に有用である。本発明の新規な化合物は毒性が低く、しかも既知の抗炎症剤に比して潰瘍や胃腸刺激を起さないで非常に良好な相容性を有する点に特徴がある。

驚くべきことに、式Iを有する本発明による新規な化合物は非常に良好な抗炎症活性を有すると

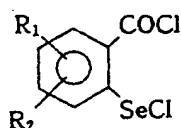
一緒にこの適用分野で今まで知られている化合物よりも実質的に増大された治療範囲を示す。さらにこれらはたとえば胸やけ、潰瘍形成、腸出血などのような望ましくない副作用を全く示さない。これらはさらに非常に低い毒性値すなわちLD₅₀ 2500~5000mg/kg (マウスまたはラットの経口投与の場合) を有する。これはセレン化合物が一般には非常に有毒な化合物として考えられているのでなおさら驚くべきことである。

一般式 I を有する本発明の新規なベンズイソセリナゾロン類は以下のように製造されうる。

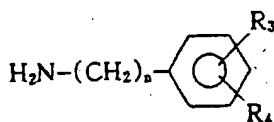
a) 一般式 III



(式中R₁およびR₂は式 I の場合と同じ意味を有する) 有する 2-メチルセリノ安息香酸を無機酸クロライドとの反応に付し、生成する一般式 IV

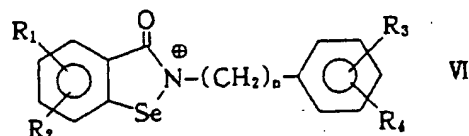


(式中R₁およびR₂は式 I の場合と同じ意味を有する) を有するベンズイソセリナゾロンを閉環条件下において一般式 V



(式中R₃、R₄およびnは式 I の場合と同じ意味を有する) を有するアミンとの反応に付して一般式 I のベンズイソセリナゾロン類を生成させるか、または

b) 一般式 II を有する 2-メチルセリノベンズアミドを無機酸クロライドの存在下で閉環して一般式 VI



(式中R₁、R₂、R₃、R₄およびnは式 I の場合と同じ意味を有する) を有する 3-クロロ-1, 2-ベンズイソセリナゾロン化合物を生成しついで式 VI の化合物を加水分解に付して対応する式 I のベンズイソセリナゾロンを生成させるか、または

c) 一般式 II を有する 2-メチルセリノベンズアミドを臭素との反応に付しついでできる限り有機の酸または塩基の存在下で加熱しそして最後に生成する式 I のベンズイソセリナゾロンを反応混合物から分離させる。

本発明方法の態様 a) ではその製法条件は、R. Lesser および R. Weiss 両氏による「Ber.」第 57 巻第 1077~1082 頁 (1924) および R. Weber および M. Renson 両氏による「Bull. Soc. Chim. France」1976 年 (7/8) 第 1124~1126 頁に記載の条件に相当する。式 III による出発化合物はたとえば以下のものであることができる。

2-メチルセリノ安息香酸

25 2-メチルセリノ-4-メチル安息香酸

2-メチルセリノ-4-フルオロ安息香酸

2-メチルセリノ-4-クロロ安息香酸

2-メチルセリノ-4-メトキシ安息香酸

2-メチルセリノ-5-ニトロ安息香酸

30 2-メチルセリノ-5-クロロ安息香酸

2-メチルセリノ-3-メトキシ安息香酸

2-メチルセリノ-4-トリフルオロメチル安息香酸

2-メチルセリノ-5-メトキシ安息香酸

35 2-メチルセリノ-6-メトキシ安息香酸

2-メチルセリノ-4,5-ジクロロ安息香酸

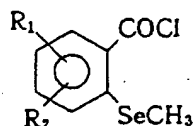
2-メチルセリノ-3,4-メチレンジオキシ安息香酸

2-メチルセリノ-3,4-ジメチル安息香酸

40 2-メチルセリノ-3,4-ジクロロ安息香酸

本発明方法の態様 b) およびその詳細な製法条件は R. Weber および M. Renson 両氏による「Bull. Soc. Chim. France」1976 年 (7/8) 第 1124~1126 頁に相当する。

式IIを有する本発明による新規な中間体生成物は一般式IIIの2-メチルセレン安息香酸をジクロロメチルアルキルエーテル特にジクロロメチル低級アルキルエーテルすなわち特に好ましくはジクロロメチルメチルエーテルとの反応に付しついで生成する一般式VII



VII

(式中R₁およびR₂は式Iの場合と同じ意味を有する)の2-メチルセレン安息香酸クロライドを好ましく酸結合剤の存在下において一般式Vのアミンと反応させることにより得られる。

さらに一般式Iを有する本発明によるベンズイソセレナゾロン類は無機酸クロライドとしてたとえば特に五塩化りんを使用して本発明方法の態様c)により製造されうる。

一般式Iを有する本発明によるベンズイソセレナゾロン類は通常の方法で製剤に変換されうる。たとえ式Iの活性剤はそのままかまたは通常混合される適当な製薬学的希釈剤および/または担体物質と一緒にして使用されうる。本発明による化合物は充分な血液または組織中活性剤レベルの形成および維持が保証されるならばたとえば全身的に任意の通常の状態の人および動物のための医薬として使用されうる。これは適当な投与量で経口または直腸によるまたは非経口な投与により達成されうる。適用される製剤は望ましい投与法にしたがってたとえば錠剤、糖衣錠、カプセル、坐薬、顆粒、溶液、乳濁液、懸濁液、ゾルまたはゲルとして単一の適量投与であるのが好ましい。一般に本発明による化合物は1日当たり10~1000mg、好ましくは30~300mgの投与量で投与される。1日の投与量は単一投与量でまたはいくつかの投与量に分けて投与されうる。1日の投与量は1日当たり2回または3回の投与量に分けるのが好ましい。

たとえば錠剤、カプセル、顆粒または粉末として経口投与される製剤の調製で使用されうる適当な担体物質の例としてはたとえば炭酸カルシウム、りん酸カルシウム、澱粉、砂糖、ラクトース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチ

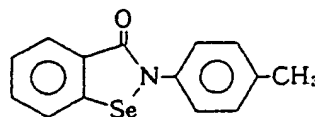
ン、ポリビニルピロリドン、アラビアガム、ソルビトール、微晶性セルロース、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、シエラックなどをあげることができる。錠剤は通常の方法で被覆されうる。経口用液体製剤は水性または油性の懸濁液または溶液、シロップ、エリキシルなどであることができる。かかる製剤は常の方法で調製される。注射用では水性または油性の懸濁液または溶液、投与前に溶解される、充填剤と一緒にになった粉末製剤または凍結乾燥生成物が使用されうる。かかる製剤は通常の方法で調製される。

また一般式Iを有する本発明による新規な生成物はさらに既知である薬学的に許容しうる担体物質たとえばポリエチレングリコール、ラノリン、ココナツツバター、ウイテプゾル(登録商標)などを含有する坐薬として直腸に適用されうる。外用製剤は通常の方法を使用して通常の方法で軟膏またはクリームとして製造されるのが好ましい。

以下に本発明をさらに説明するために実施例を示すが、しかし本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

2-(4-メチルフェニル)-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン



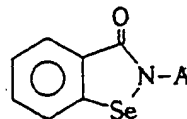
窒素雰囲気下において100ccの四塩化炭素中に溶解した5.54gのp-トルイジンを攪拌しながらしかも氷冷却(10°C以下の温度)しながら80ccの四塩化炭素中に溶解した4gのo-クロロセレン安息香酸クロライドの溶液に滴加する。添加終了後、1時間攪拌を続ける。生成する沈殿を濾過し、少量の四塩化炭素、0.5N塩酸および水で連続的に洗浄しついで乾燥させそして四塩化炭素から再結晶させる。収量4.0g(理論値の90%)、F.p.: 173~174°C。

o-クロロセレン安息香酸クロライドはA. RuwetおよびM. Renson両氏による「Bull. Soc. Chim. Bely.」第75巻第157~168頁(1966年)に記載のようにo-メチルセレン安息香酸をチオニルクロライドと反応させることにより得られた。

実施例 2~12

実施例 1に記載のように相当して置換されたア

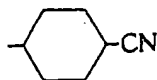
ニリン誘導体を使用して以下の化合物が製造された。



実施例No	-A	実験式	理論収率(%)	F. p. (°C)
2		$C_{13}H_9FNOSe$	69	179~180
3		$C_{13}H_9ClNOSe$	72	185~186
4		$C_{14}H_{11}NO_2Se$	65	181~184
5		$C_{13}H_8N_2O_3Se$	66	286
6		$C_{16}H_{13}NO_2Se$	71	199~201
7		$C_{18}H_{17}NO_2Se$	60	176
8		$C_{13}H_8FNOSe$	75	165~167
9		$C_{17}H_{15}NO_2Se$	72	167~169
10		$C_{14}H_9NO_2Se$	63	204~206
11		$C_{14}H_{11}NO_2Se$	63	162~164

実施例No	-A	実験式	理論収率(%)	F. p. (°C)
-------	----	-----	---------	------------

12

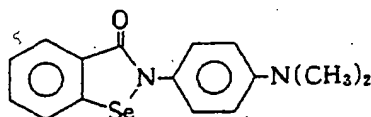
 $C_7H_{12}N_2OSe$

58

230~232

実施例 13

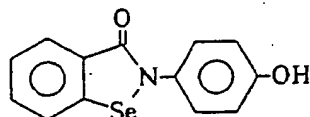
2-(4-ジメチルアミノフェニル)-1,2-ベンズイソセリナゾール-3(2H)-オン



窒素雰囲気下において60ccの四塩化炭素中における2.8gの4-ジメチルアミノアニリンおよび3.2gのトリエチルアミンの溶液を攪拌しながらしかも氷冷却しながら(10°C以下の温度)30ccの四塩化炭素中における3.82gのo-クロロセレン安息香酸クロライドの溶液に滴加する。添加終了後、室温でさらに1時間攪拌を続ける。生成する沈殿を濾去し、乾燥させそして少量の水と共に攪拌する。不溶性の粗最終生成物をトルエン/ヘキサンから再結晶させる。収量2.8g(理論値の59%)、F.p.: 220~222°C。

実施例 14

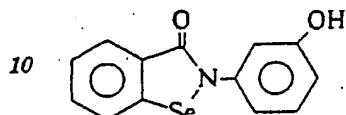
2-(4-ヒドロキシフェニル)-1,2-ベンズイソセリナゾール-3(2H)-オン



窒素雰囲気下において200ccのテトラヒドロフラン (THF) および2ccのピリジン中に溶解した4.58gの4-アミノフェノールを攪拌しながらしかも氷冷却しながら(10°C以下の温度で)30ccのTHF中における3.3gのo-クロロセレン安息香酸クロライドの溶液に加える。添加終了後混合物を室温で攪拌し、溶媒を真空下で蒸発させそして残留物を氷と希塩酸との混合物中に注ぐ。生成する沈殿を濾去しそしてエタノールから再結晶させる。収量2.3g(理論値61%)、F.p.: 253~254°C。

実施例 15

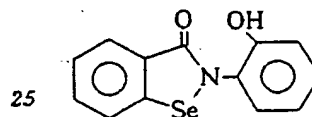
2-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ベンズイソセリナゾール-3(2H)-オン



実施例14に記載のように、2-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ベンズイソセリナゾール-3(2H)-オンは5.1gのo-クロロセレン安息香酸クロライドおよび6.8gの3-ヒドロキシアニリンから製造される。収量2.5g(理論値の43%)、F.p.: 195~197°C。

実施例 16

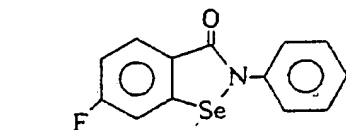
2-(2-ヒドロキシフェニル)-1,2-ベンズイソセリナゾール-3(2H)-オン



実施例14に記載のように、2-(2-ヒドロキシフェニル)-1,2-ベンズイソセリナゾール-3(2H)-オンは2gのo-クロロセレン安息香酸クロライドおよび2.7gの2-ヒドロアニリンから製造される。収量0.91g(理論値の40%)、F.p.: 194~196°C。

実施例 17

6-フルオロ-2-フェニル-1,2-ベンズイソセリナゾール-3(2H)-オン



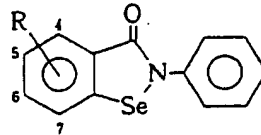
3.09gの4-フルオロ-2-メチルセレン安息香酸アニリドを100ccのトルエン中における4.16gの五塩化リンの懸濁液に激しく攪拌しながら滴加する。添加終了後生成する混合物を2時間還流

しついで真空中で蒸発させる。残留物を0℃において無水エタノールで磨砕する。生成する3-クロロ-6-フルオロ-2-フェニル-1,2-ベンズイソセリナゾリウムクロライドを濾去し、20ccの水と60ccのアルコールとの混合物中に懸濁しついで十分に溶解するまで70℃に加熱する。生成する溶液を1時間還流し、その後蒸発させそして生*

*成する沈殿を濾去しついでベンゼン/トルエンから再結晶させる。収量1.67g (理論値の57%)、F.p.: 220℃。

実施例 18~24

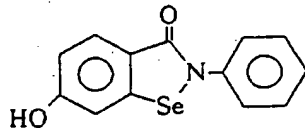
5 実施例17に記載のようにして以下の対応する2-メチルセリノ安息香酸アニリドから出発して以下の化合物が製造される。



実施例No.	R	実験式	理論収率(%)	F. p. (°C)
18	6-CH ₃	C ₁₄ H ₁₁ NOSe	53	242
19	6-Cl	C ₁₃ H ₈ ClNOSe	20	280~282
20	6-OCH ₃	C ₁₄ H ₁₁ NO ₂ Se	40	189
21	5-NO ₂	C ₁₃ H ₈ ClNOSe	42	273
22	5-Cl	C ₁₃ H ₈ ClNOSe	10	247
23	7-OCH ₃	C ₁₄ H ₁₁ NO ₂ Se	12	145
24	-6,7-O-CH ₂ -O-	C ₁₄ H ₉ NO ₃ Se	10	192

実施例 25

6-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2-ベンズイソセリナゾール-3(2H)-オン

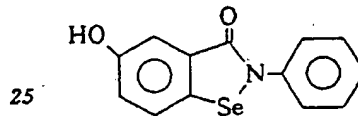


実施例17に記載のようにして6-ベンジルオキシ-2-フェニル-1,2-ベンズイソセリナゾール-3(2H)-オンは5.95gの4-ベンジルオキシ-2-メチルセリノ安息香酸アニリドおよび6.2gの五塩化りんから製造される。収量2.45g (理論値の43%)、F.p.: 198℃。

J. P. Greenstein および M. Winitz 両氏著「Chemistry of the Amino Acids」(1961) 第2736頁に記載のようにしてこの化合物中のベンジル基をバリジウム存在下において水素で分裂しそして得られる生成物をエタノールから再結晶させる。収量16g (理論値の62%)、F.p.: 235℃。

実施例 25a

5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2-ベンズイソセリナゾール-3(2H)-オン



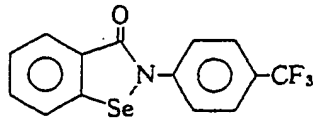
実施例17に記載のようにして5-ベンジルオキシ-2-フェニル-1,2-ベンズイソセリナゾール-3(2H)-オンは4.1gの5-ベンジルオキシ-2-メチルセリノ安息香酸アニリドおよび4.3gの五塩化りんを反応させることにより製造される。収量1.49g (理論値の38%)、F.p.: 143℃。

実施例25に記載のようにしてベンジル基はこの化合物から分裂される。生成する生成物はエタノールから再結晶させる。収量0.49g (理論値の43%)、F.p.: 192℃。

実施例 26

2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ベンズイソセリナゾール-3(2H)-オン

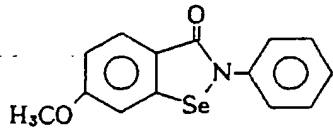
21



窒素雰囲気下にて0℃において10ccのジクロロメタン中における0.44gの臭素の溶液を40ccのジクロロメタン中における1gのN-(4-トリフルオロメチルフエニル)-2-メチルセレン安息香酸アミドの溶液に滴加する。添加終了後室温で30分間攪拌を続けそして反応混合物を30℃で真空下において蒸発させる。生成する残留物を50ccの無水酢酸と混合し、その混合物を3時間還流しついで水-水と混合する。生成する沈殿を吸引濾過しついでエタノール/トルエンから再結晶させる。収量0.8g(理論値の84%)、F.p.: 246~248℃。

実施例 27

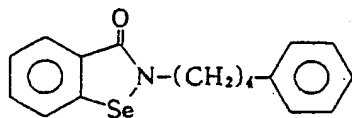
6-メトキシ-2-フェニル-1,2-ベンズイソセリナゾール-3(2H)-オン



窒素雰囲気下にて0℃において10ccジクロロメタン中における0.88gの臭素の溶液を40ccのジクロロメタン中における1.76gのN-フェニル-4-メトキシ-2-メチルセレン安息香酸アミドの溶液に滴加する。添加終了後混合物を30分間攪拌する。生成する沈殿を吸引濾過しそして20ccのピリジンと混合する。この混合物を3時間還流しついで水-水と混合する。生成する粗物質をエタノール/ベンゼンから再結晶させる。収量1.2g(理論値の72%)、F.p.: 189℃。

実施例 28

2-(4-フェニルブチル)-1,2-ベンズイソセリナゾール-3(2H)-オン



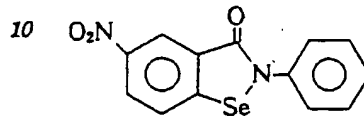
2-(4-フェニルブチル)-1,2-ベンズイ

22

ソセリナゾール-3(2H)-オンは2gのN-(4-フェニルブチル)-2-メチルセレン安息香酸アミドおよび0.92gの臭素から実施例26に記載のようにして製造される。収量1.26g(理論値の66%)、F.p.: 97~99℃。

実施例 29

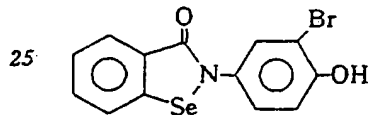
5-ニトロ-2-フェニル-1,2-ベンズイソセリナゾール-3(2H)-オン



5-ニトロ-2-フェニル-1,2-ベンズイソセリナゾール-3(2H)-オンは1.2gのN-フェニル-5-ニトロ-2-メチルセレン安息香酸アミドおよび0.57gの臭素から実施例27に記載のようにして製造される。収量0.81g(理論値の71%)、F.p.: 273℃。

実施例 30

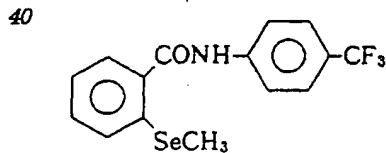
2-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェニル)-1,2-ベンズイソセリナゾール-3(2H)-オン



窒素雰囲気下にて室温において500ccの酢酸中における0.53gの臭素の溶液を40ccの酢酸中における1gのN-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチルセレン安息香酸アミドの溶液に滴加する。添加終了後室温で1時間攪拌を続けそして混合物を2時間還流しついで水と混合させる。生成する沈殿を濾去しついでエタノール/ベンゼンから再結晶させる。収量0.58g(理論値の48%)、F.p.: 232~234℃。

実施例 31

N-(4-トリフルオロメチルフエニル)-2-メチルセレン安息香酸アミド



23

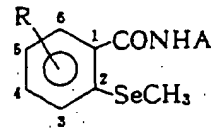
11.725gの2-メチルセレン安息香酸および0.1gの無水亜鉛(II)クロライドを50ccのジクロロメタン中に懸濁しついでこれに9.2gの α , α -ジクロロメチルエーテルを滴加する。1時間後、生成する澄明溶液を真空中で蒸発させ、その油状残留物を四塩化炭素中に溶解し、活性炭で濾過しついで蒸発させる。生成する2-メチルセレン安息香酸クロライドを50ccのテトラヒドロフラン中に溶解し、これを氷冷却しながら70ccのテトラヒドロフランおよび6gのトリエチルアミン中

24






における8.86gの4-トリフルオロメチルアニリンの溶液に滴加する。混合物を10時間室温で保存しついで氷および希塩酸と混合させる。生成する沈殿を濾去し、乾燥させついでトルエン/ヘキサンから再結晶させる。収量9.06g(理論値の82%)、F.p.: 174~176°C。

実施例 32~44

実施例31に記載のようにして以下のメチルセレン安息香酸アミドが対応する芳香族酸およびアミンから製造される。



実施例No.	-R	-A	実験式	F. p. (°C)
32	-H		$C_{15}H_{21}NOSe$	61~62
33	-H		$C_{14}H_{13}NO_2Se$	202~204
34	-H		$C_{14}H_{13}NO_2Se$	155~157
35	5-Cl		$C_{14}H_{12}ClNOSe$	167~170
36	4-Cl		$C_{14}H_{12}ClNOSe$	175
37	4-F		$C_{14}H_{12}FNOSe$	173~174
38	4-OCH ₃		$C_{15}H_{15}NO_2Se$	154~155
39	4-CF ₃		$C_{15}H_{12}F_3NOSe$	175~178

実施例No.	25		26	
	-R	-A	実験式	F. p. (°C)
40	5-NO ₂		C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₅ Se	205
41	6-OCH ₃		C ₁₅ H ₁₅ NO ₅ Se	138~140
42	4-CH ₃		C ₁₅ H ₁₅ NOSe	175
43	3-OCH ₃		C ₁₅ H ₁₅ NO ₅ Se	129
44	3,4-O-CH ₂ -O-		C ₁₅ H ₁₅ NO ₅ Se	150~153

実施例 45

錠剤

2-(4-クロロフェニル)-1,2-ベンズイ

ソセリナゾール-3(2H)-オン 30mg

ラクトース 150mg

微晶性セルロース 50mg

カルシウムカルボキシメチルセルロース 7mg

ステアリン酸マグネシウム 3mg 25

通常装置を使用し、通常の方法で上記各成分を混合し、通常の方法で圧搾して錠剤にする。所望により生成する錠剤は通常剤皮で被覆される。

実施例 46

錠剤

2-(4-フルオロフェニル)-1,2-ベンズ

イソセリナゾール-3(2H)-オン 30mg

ラクトース 150mg

微晶性セルロース 50mg

カルシウムカルボキシメチルセルロース 7mg 35

ステアリン酸マグネシウム 3mg

上記の生成する各成分を通常装置を使用し、通常の方法で混合し、通常の方法で圧搾する。所望により生成する錠剤を通常剤皮で被覆してもよい。

実施例 47

錠剤

2-(4-ヒドロキシフェニル)-1,2-ベン

ズイソセリナゾール-3(2H)-オン 30mg

ラクトース 150mg

微晶性セルロース

50mg

カルシウムカルボキシメチルセルロース 7mg

ステアリン酸マグネシウム 3mg

上記の生成する各成分を通常装置を使用し、通常の方法で混合し、通常の方法で圧搾する。所望により生成する錠剤を通常剤皮で被覆してもよい。

実施例 48

錠剤

2-(4-トリフルオロフェニル)-1,2-ベン

ズイソセリナゾール-3(2H)-オン 50mg

微晶性セルロース 150mg

クチナ(Cutina)HR 15mg

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレ-

ート 20mg

実施例 49

錠剤

2-(4-シアノフェニル)-1,2-ベンズイ

ソセリナゾール-3(2H)-オン 50mg

微晶性セルロース 150mg

クチナHR 15mg

ヒドロキシプロピルセルロースフタレート 20mg

実施例 50

カプセル

2-(4-フェニルブチル)-1,2-ベンズイ

ソセリナゾール-3(2H)-オン 30mg

ラクトース 102mg

微晶性セルロース 56mg

27

コロイド性二酸化珪素 2mg
 上記各成分を通常の装置を使用して通常の方法
 で混合し、顆粒状にしついでハードゲラチンカプ
 セル中に充填する。

実施例 51

カプセル
 5-フルオール-2-フェニル-1,2-ベンズイ
 ソセリナゾール-3(2H)-オン 30mg
 ラクトース 102mg
 微晶性セルロース 56mg
 コロイド性二酸化珪素 2mg
 上記各成分を通常の装置を使用し、通常の方法

28

で混合し、顆粒状にしついでハードゲラチンカプ
 セル中に充填する。

実施例 52

カプセル

5 5-クロロ-2-フェニル-1,2-ベンズイソ
 セリナゾール-3(2H)-オン 50mg
 タルク 5mg
 エアロシル 10mg

上記各成分を通常の装置を使用し、通常の方法
 10 で混合し、顆粒状にしついでハードゲラチンカプ
 セル中に充填する。